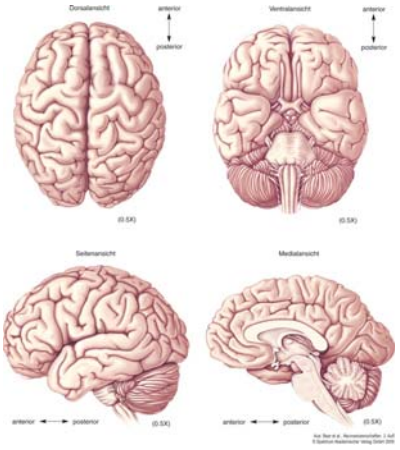
Entwicklung des Nervensystems



1

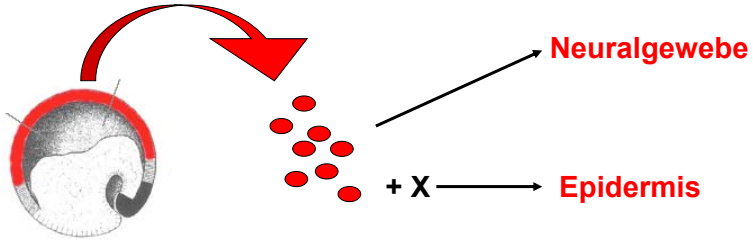
Entwicklung des Nervensystems - Eine Übersicht

1. **Induktion** des Neuroektoderms
2. **Neurulation,** Bildung und Differenzierung der **Hirnbläschen**
3. Differenzierung der **Neurone** und **Gliazellen**
4. **Musterbildung** des ZNS

2

Induktion des Neuroektoderms

Modellsystem Amphibien:



- Neuronale "Tendenz" animaler Zellen ("neuronal" ist der "Default"-Zustand des Ektoderms; wird wirksam, wenn nichts auf Gewebe einwirkt)
- maternale Transkriptionsfaktoren in Zygote (z.B. xSOX3) bestimmen neuronales Schicksal
- für Epidermis muss neuronaler Default-Zustand unterdrückt werden

3

Neuroektoderm

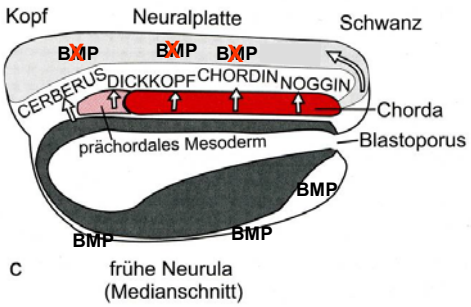


Abb. aus: Müller, Hassel: Entwicklungsbiologie, 4. Auflage

- **BMP-4** (bone morphogenic protein 4) im Ektoderm reprimiert Neuralentwicklung => ektodermales Gewebe wird zu Epidermis
- Chorda (Mesoderm) sezerniert **Chordin**, **Noggin, Follistatin ...** blockieren BMP-4 => ektodermales Gewebe wird zu Nervengewebe
- Signalmoleküle im Kopfbereich (**Cerberus, Dickkopf** ...) => regionale Spezifität des Neuroektoderms (posterior => anterior)

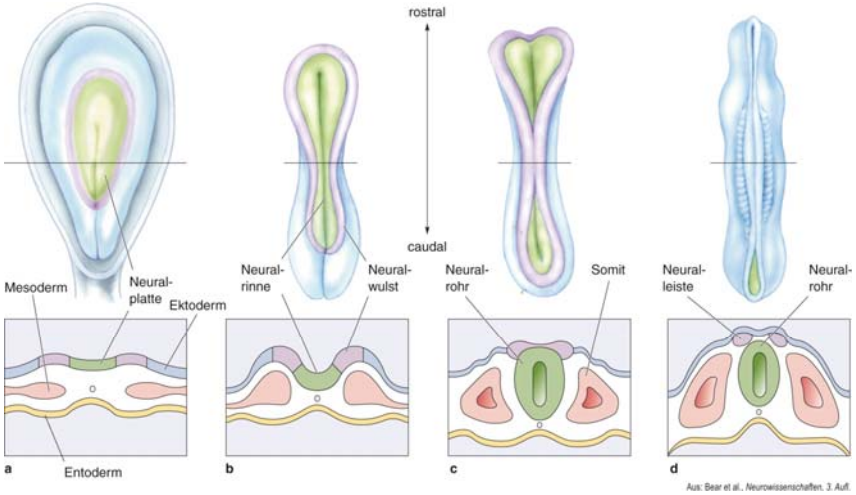
4

Entwicklung des Nervensystems - Eine Übersicht

1. **Induktion** des Neuroektoderms
2. **Neurulation,** Bildung und Differenzierung der **Hirnbläschen**
3. Differenzierung der **Neurone** und **Gliazellen**
4. **Musterbildung** des ZNS

5

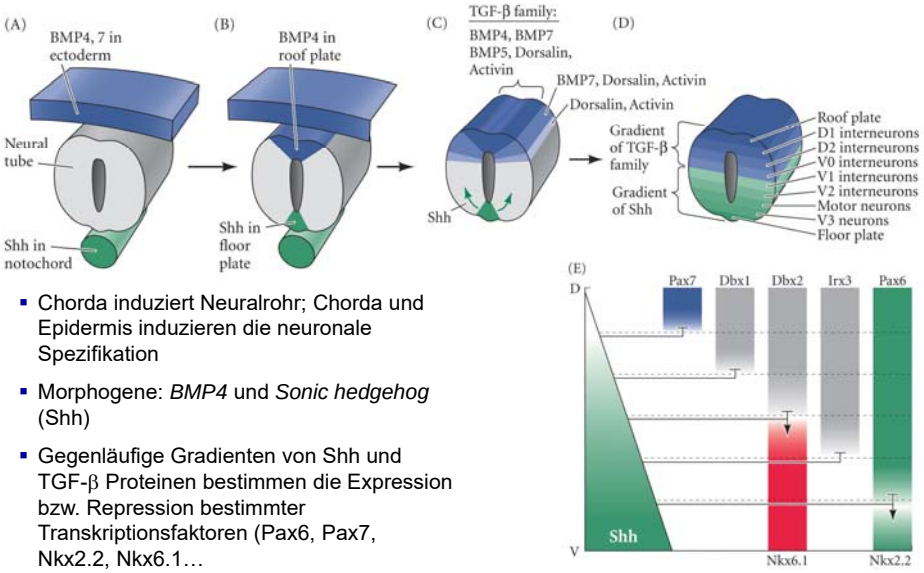
Neurulation



Abflachen | Auffalten | Konvergenz | Schließen

6

Neuronale Induktion



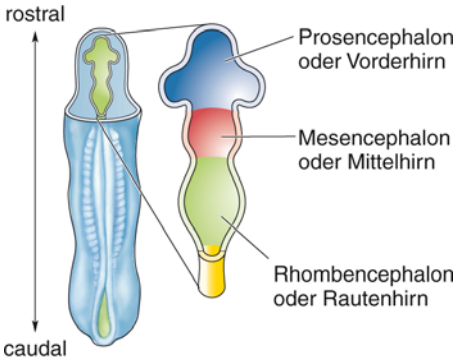
- Chorda induziert Neuralrohr; Chorda und Epidermis induzieren die neuronale Spezifikation
- Morphogene: *BMP4* und *Sonic hedgehog* (Shh)
- Gegenläufige Gradienten von Shh und TGF-β Proteinen bestimmen die Expression bzw. Repression bestimmter Transkriptionsfaktoren (Pax6, Pax7, Nkx2.2, Nkx6.1…

Neurulation

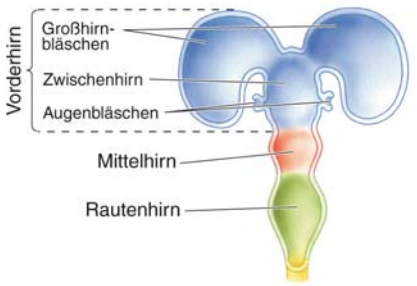
- Ektodermzellen differenzieren zu Neuralzellen aus, wenn sie nicht beeinflusst werden (z.B. durch BMP-4).
- Die Neurulation wird durch Faktoren aus der Chorda (Noggin, Chordin), die BMP-4 inhibieren, induziert.
- Die Neurulation erfolgt in 4 Phasen:
  a) Abflachen der Neuralplatte.
  b) Auffalten der Neuralwülste.
  c) Konvergenz (Zusammenwachsen) der Neuralwülste.
  d) Schließen der Neuralrinne zum Neuralrohr.

8

Bildung der Hirnbläschen führt zum Aufbau des embryonalen Gehirns



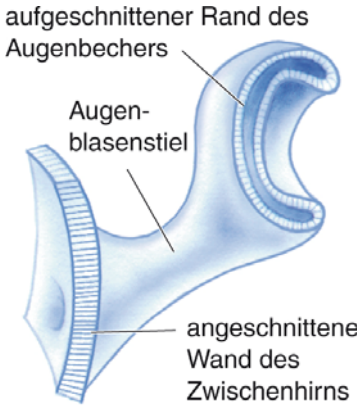
Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

9

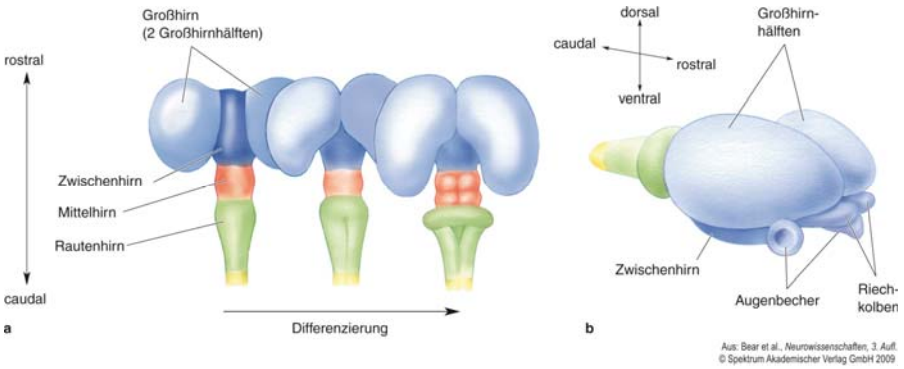
Entwicklung des Auges



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

10

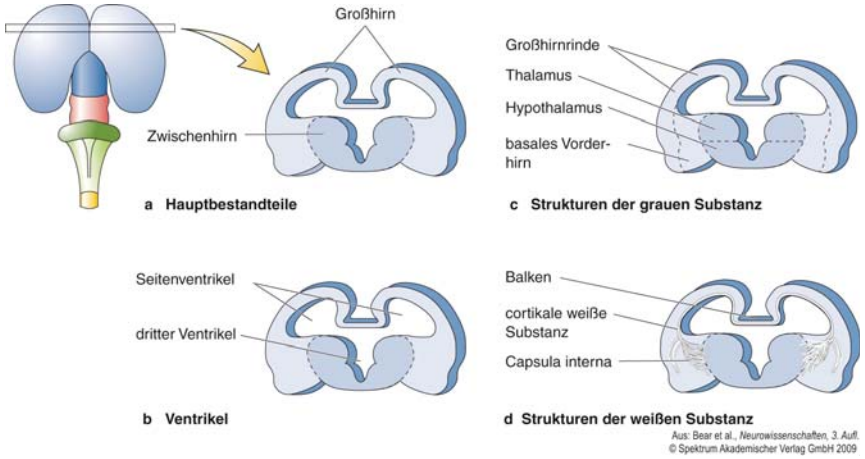
Differenzierung der Hirnabschnitte: Übersicht



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

11

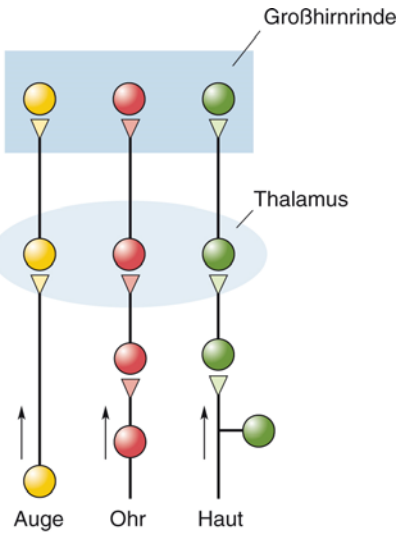
Das Prosencephalon gliedert sich in Großhirn und Zwischenhirn



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

12

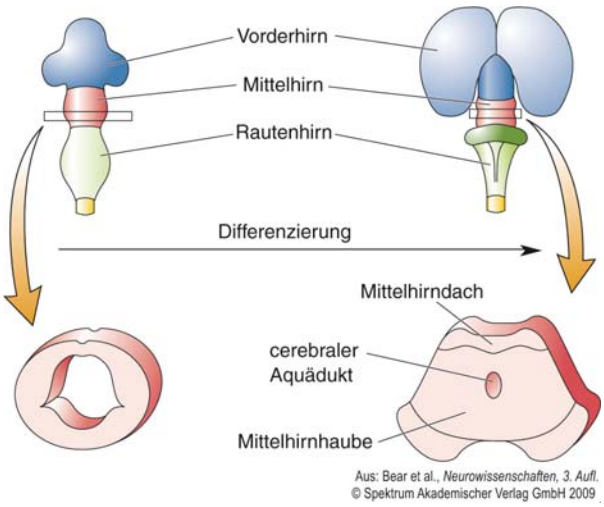
Der sensorische Informationsfluss (außer Riechsinn)



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

13

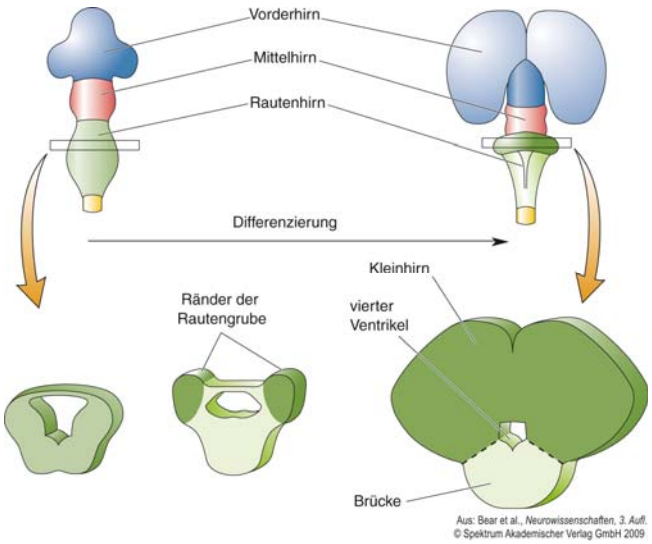
Differenzierung des Mittelhirns



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

14

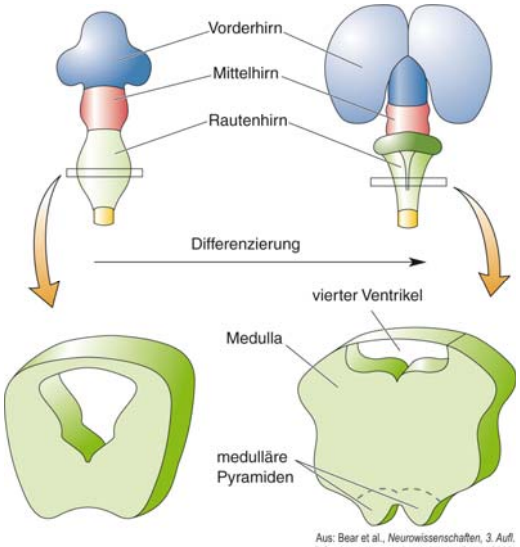
Der rostrale Teil des Rautenhirns differenziert zu Kleinhirn und Brücke



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

15

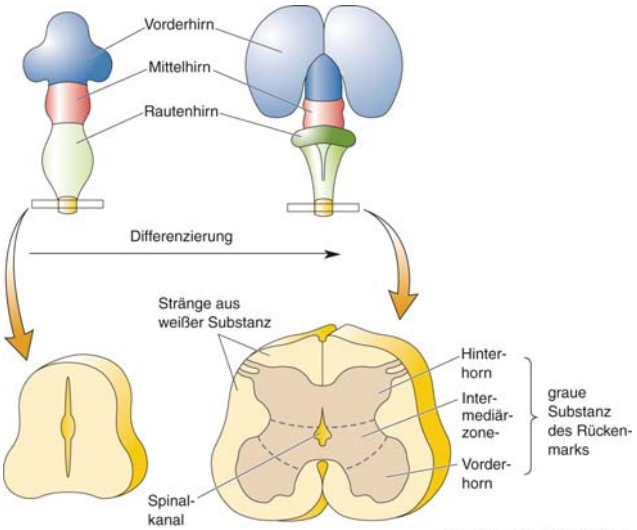
Der caudale Teil des Rautenhirns differenziert zur *Medulla oblongata*



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

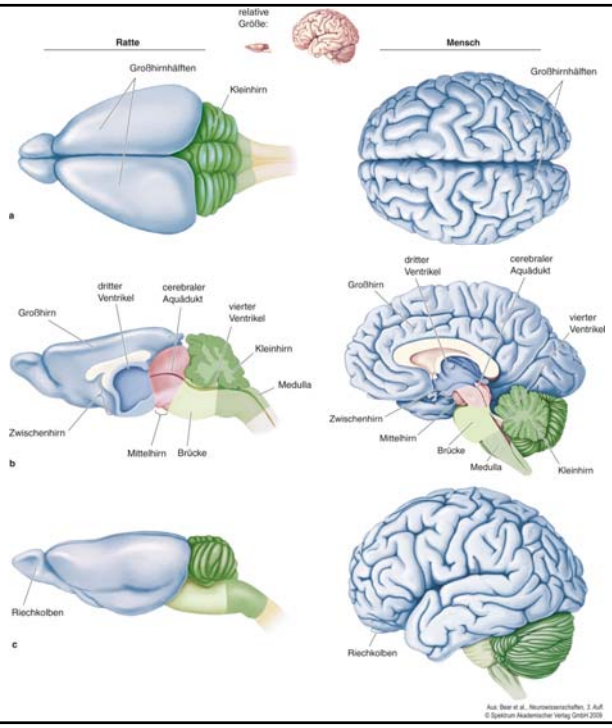
16

Entwicklung des Rückenmarks



Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

17



18

Hirndifferenzierung

- Das Neuralrohr erweitert sich am Vorderende zur Hirnblase, die aus Prosencephalon, Mesencephalon und Rhombencephalon besteht.
- Prosencephalon differenziert zu Endhirn (Riechhirn und Großhirn) sowie Zwischenhirn (Thalamus, Hypophyse, Augenanlage).
- Das Mesencephalon (Mittelhirn) beinhaltet das Tectum.
- Das Rhombencephalon differenziert zu Nachhirn (Kleinhirn, Brücke) und verlängertem Mark (Medulla oblongata).

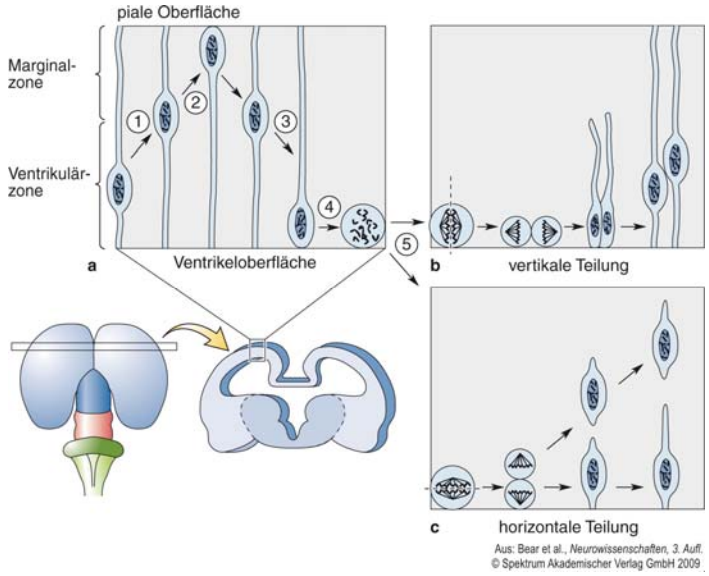
19

Entwicklung des Nervensystems - Eine Übersicht

1. **Induktion** des Neuroektoderms
2. **Neurulation,** Bildung und Differenzierung der **Hirnbläschen**
3. Differenzierung der **Neurone** und **Gliazellen**
4. **Musterbildung** des ZNS

20

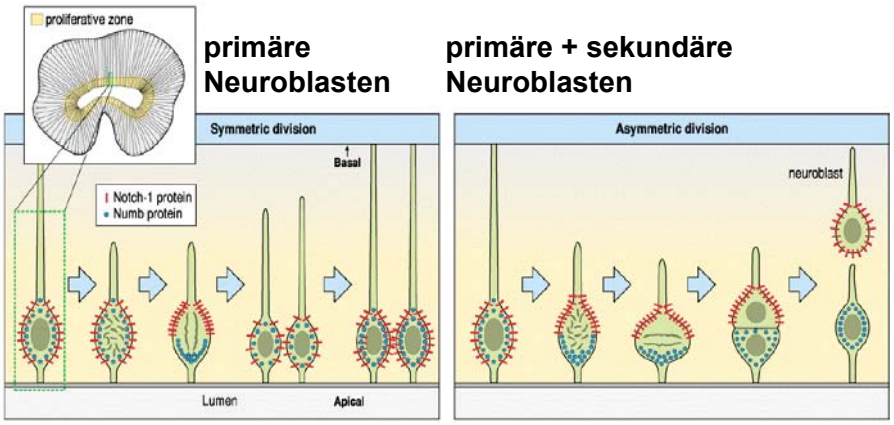
Neurogenese bei Vertebraten



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

21

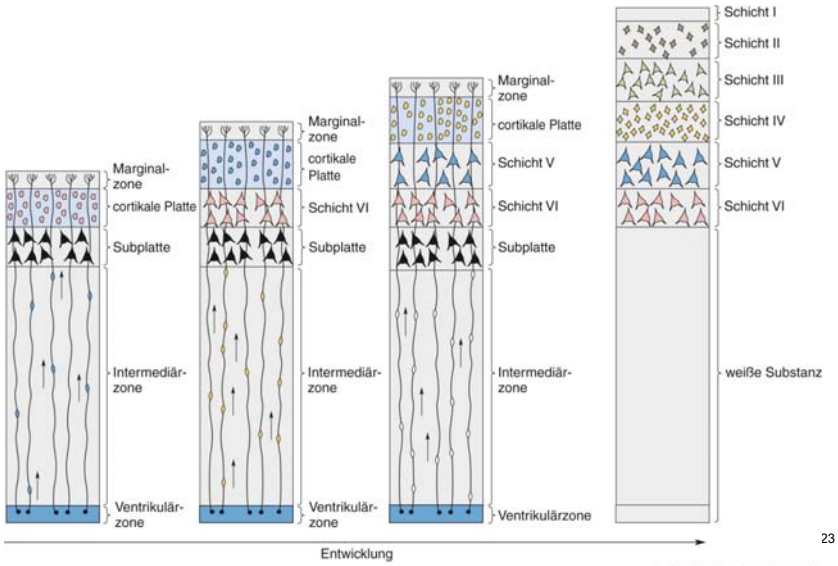
Neurogenese bei Vertebraten



- **Vertikale Teilung:** Symmetrische Mitosen (Gleichverteilung cytoplasmatischer Komponeneten) => Vermehrung der **primären Neuroblasten**
- **Horizontale Teilung:** Asymmetrische Mitosen (Ungleichverteilung cytoplasmatischer Komponenten) => eine Zelle bleibt Stammzelle, die andere wird zu **sekundärem Neuroblast** oder **Glioblast**
- => sek. Neuroblasten und Glioblasten wandern aus und differenzieren

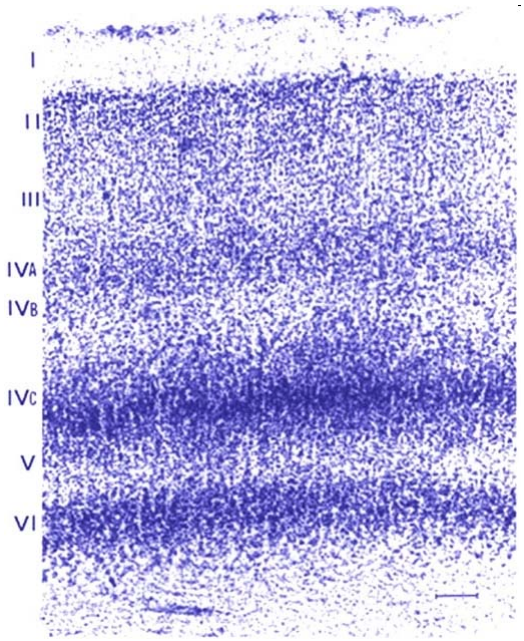
22

Aufbau der Laminae erfolgt von innen nach außen



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

23

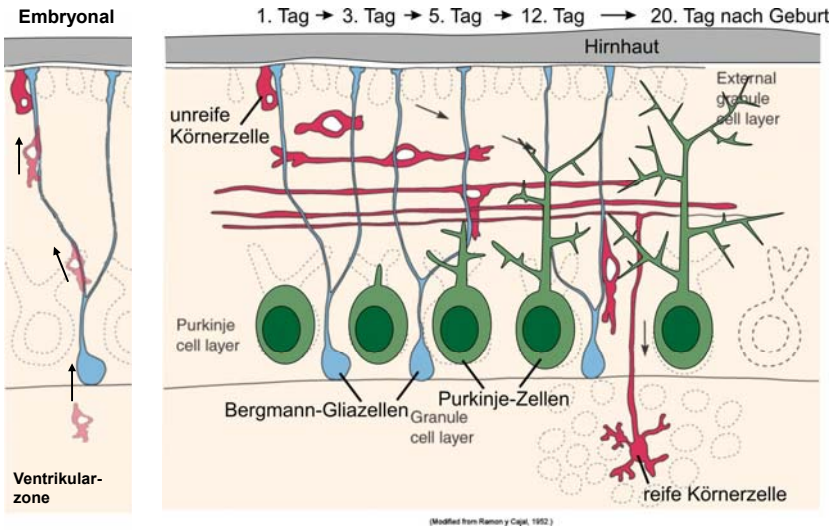


Nissl-Färbung des visuellen Cortex.

24

Ausnahme: Cerebellum (Kleinhirn)

Postnatale zweite Proliferations- und Migrationswelle



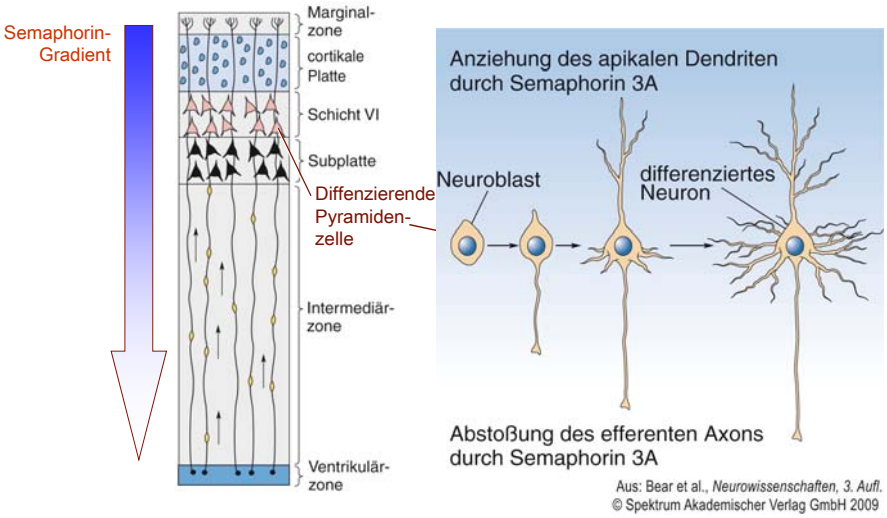
25

Differenzierung von Neuronen (Vertebraten)

- Neurone entstehen aus Neuroblasten in der Ventrikularzone.
- Unreife Neurone migrieren radial nach außen und differenzieren dort.
- Der Aufbau der neuronalen Zellschichten (Laminae) erfolgt von Innen nach Außen.
- Im Kleinhirn kommt es postembryonal zu einer zweiten Proliferationswelle, wobei die außen gelegenen Körnerzellen proliferieren und dann in die innere Körnerzellschicht wandern.

26

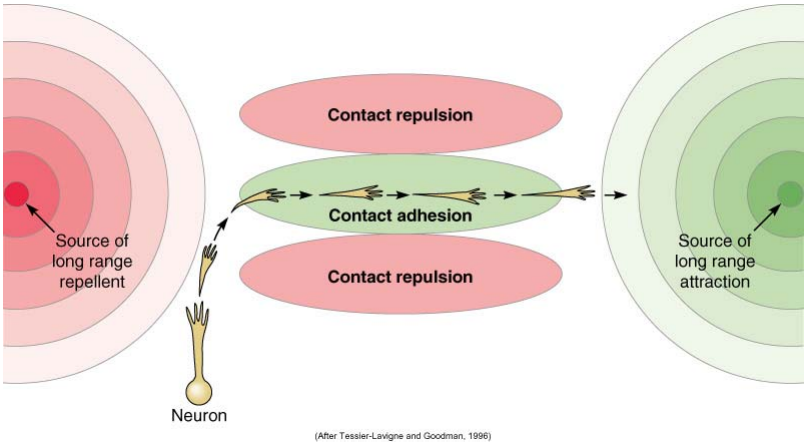
Differenzierung von Neuronen



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

27

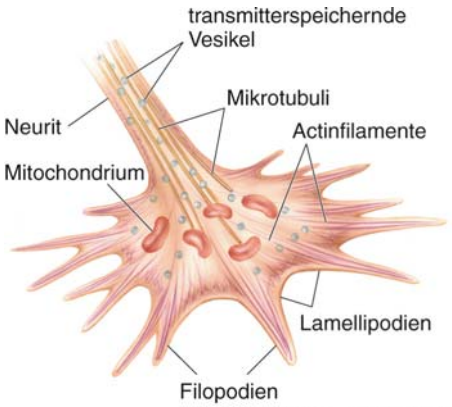
Attraktive und repulsive Signale



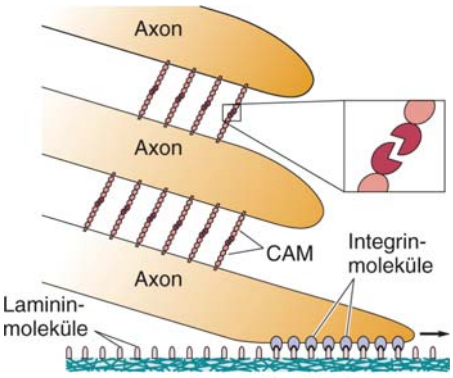
(After Tessier-Lavigne and Goodman, 1996)

28

Axonale Wegfindung



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

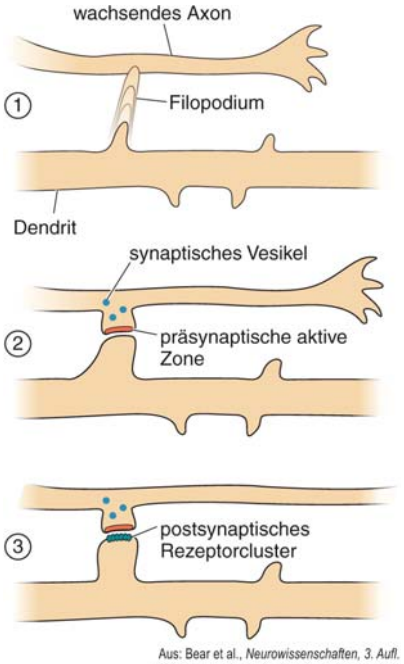
29

Synapsenbildung

1) Ein dendritisches Filopodium kommt mit einem Axon in Kontakt.

2) Durch den Kontakt kommt es zur Rekrutierung von synaptischen Vesikeln und Proteinen der aktiven Zone in die präsynaptische Membran.

3) Neurotransmitterrezeptoren akkumulieren an der postsynaptischen Membran und werden dort am Cytoskelett verankert.



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften, 3. Aufl.*
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

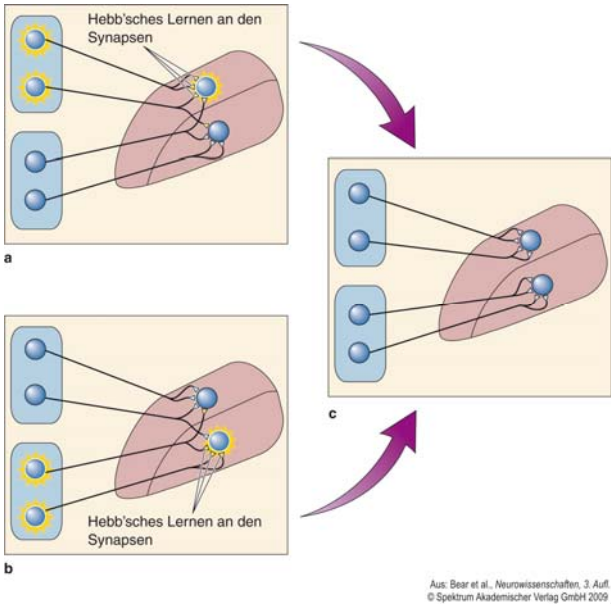
30

Reifung der Synapsen

Fire together

⇩

Wire together



Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

31

Axonwachstum und Synapsenbildung

- Das Auswachsen von Dendriten und Axonen wird durch diffusible und nicht-diffusible Faktoren gesteuert, wobei es attraktive (anziehende) und repulsive (abstoßende) Faktoren gibt.
- Synapsen entstehen an Kontakten zwischen Dendrit und Axon, wobei prä- und postsynaptische Elemente an der Kontaktstelle akkumulieren und über das Cytoskelett fixiert werden.
- Synapsen, bei denen prä- und postsynaptische Zelle gleichzeitig aktiv sind, manifestieren sich, wohingegen Synapsen, die nicht oder nur selten zum Feuern der postsynaptischen Zelle führen, abgebaut werden.

32

Hirnentwicklung bis ins hohe Alter: Neuronale Stammzellen

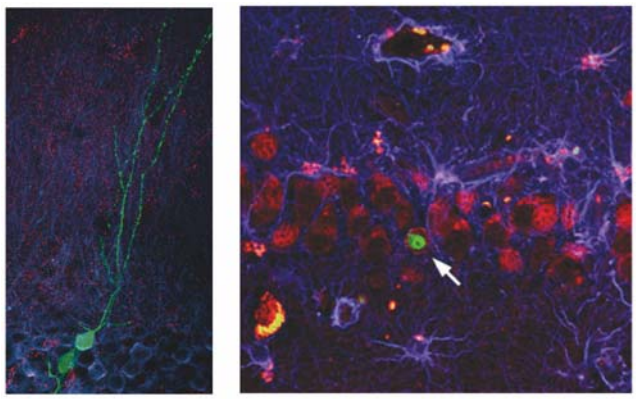


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

- **Neuronale Stammzellen** im adulten Gehirn von Maus und Mensch (via Nachweis der Zellteilung)

- Bis vor wenigen Jahren glaubte man, dass im Gehirn von Erwachsenen keine Neurone neu gebildet werden
- Versuche bei adulten Säugern (inkl. Mensch): **Neuronale Stammzellen** in verschiedenen Hirnregionen (z.B. Hippocampus => **Gedächtnis**; aber auch *Bulbus olfactorius*)

33

Neuralleisten + PNS

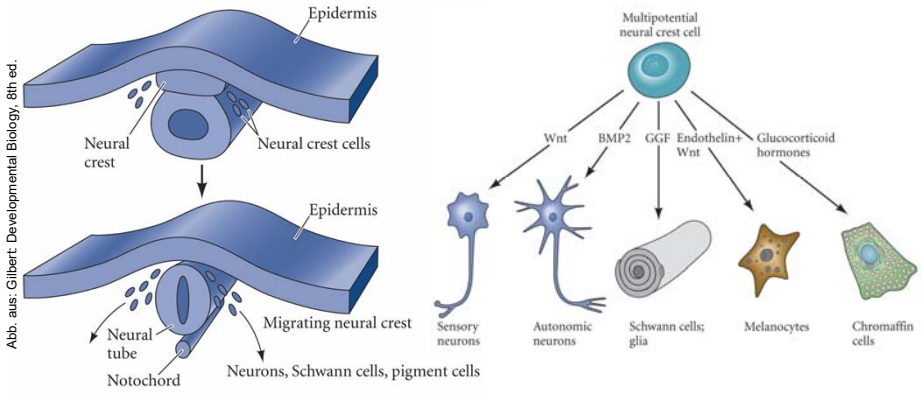


Abb. aus: Gilbert: Developmental Biology, 8th ed.

- Alle Zellen (Neurone + Glia) des peripheren Nervensystems (PNS) entstammen dem **Neuralrohr** bzw. der **Neuralleiste**
- Zellen der Neuralleiste wandern aus, differenzieren sich zu Neurone bzw. Glia (durch parakrine Faktoren)
- **Spezifikation** der autonomen Neurone (**sympathisch, parasympathisch**) am Zielort

34

Neuronale Stammzellen und Neuralleistenzellen

- In wenigen Hirngebieten des Säugerhirns (Hippocampus, Bulbus olfactorius) kommen neuronale Stammzellen vor, die auch im adulten Gehirn neue Neurone bilden können.
- Neuronale Stammzellen entstehen aus Gliazellen in der Subventrikularzone
- Neuralleistenzellen migrieren in verschiedene Bereiche des Körpers und differenzieren zu sensorischen Neuronen (Spinalganglien), sympathischen und parasympathischen Nervensystem (inkl. Gliazellen), Nebennierenmark und Melanozyten.

35